

/ A. Coca // Eur. Heart J. – 2003. – N 5. – P. 19–25.

5. Скромец А. А. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта / А. А. Скромец, Л. В. Стаховская, А. А. Белкин // Журнал неврологии и психиатрии. – 2008. – Т. 22. – С. 32–38.

6. Белок теплового шока (Hsp70) протектирует активность глутаматергической синаптической передачи в обонятельной коре мозга крыс *in vitro* от тяжелой аноксии / А. А. Мокрушин, Л. И. Павлинова, И. В. Гужова, Б. А. Маргулис // Доклад РАН. – 2004. – Т. 394, № 3. – С. 419–422.

7. David J. C. Perinatal expression of heat shock proteins HSC70 and HSP70 in neural and neural tissues of the piglet / J. C. David, R. M. Tanguay, J. F. Crongnet // Brain Res. Dev. Brain Res. – 2001. – Vol. 128. – P. 91–99.

8. Beere H. M. “The stress of dying”: the role of heat shock proteins in the regulation of apoptosis / H. M. Beere // J. Cell Science. – 2004. – Vol. 117. – P. 2641–2651.

9. Transgenic mice expressing the human inducible Hsp70 have hippocampal neurons resistant to ischemic injury / J. C. Plumier, A. M. Krueger, R. W. Currie, D. Kontoyiannis // Cell Stress Chaperones. – 1997. – N 2. – P. 162–167.

10. Чекман И. С. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов / И. С. Чекман, Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев. – К. : ДФЦ МОЗ Украины, 2010. – 81 с.

11. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / О. В. Стефанов. – К. : Авіценна, 2002. – 527 с.

12. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2002. – 640 с.

13. Павлов С. В. Нейропротективное действие тиотриазолина в условиях 30-дневной алкоголизации крыс / С. В. Павлов, Д. С. Зуева // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2008. – Т. 2, № 11. – С. 142–149.

14. Overexpressed heat shock protein 70 attenuates hypoxic injury in coronary endothelial cells / K. Suzuki, Y. Sawa, Y. Kaneda [et al.] // J. Mol. Cell Cardiol. – 1998. – Vol. 30. – P. 1129–1136.

REFERENCES

1. Vereshchagin N.V., Piradov M.A., Suslina Z.A. The principles of diagnosis, treatment and prevention. M. Intermedika, 2002. 208 p.

2. Iadecola C. Mechanisms of cerebral ischemic damage. In: Cerebral ischemia. New Jersey, Humana Press, 1999: 3-33.

3. Belenichev I.F., Cherniy V.I., Kolesnik Yu.M., Pavlov S.V. Rational neuroprotection. Donetsk Publishing House Zaslavsky, 2009. 348 p.

4. Coca A. Cerebral involvement in hypertensive cardiovascular disease. Eur. Heart J. 2003; 5: 19-25.

5. Skromets A.A., Stakhovskaya L.V., Belkin A.A. New features of neuroprotection in the treatment of ischemic stroke. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii 2008; 22: 32-38.

6. Mokrushin A.A., Pavlinova L.I., Guzhova I.V., Margulis B.A. Heat shock protein (Hsp70) protects activity of

glutamatergic synaptic transmission in the olfactory cortex of the rat brain *in vitro* from severe anoxia. Reports. RAS. 2004; 394 (3): 419-422.

7. David J.C., Tanguay R.M., Crongnet J.F. Perinatal expression of heat shock proteins HSC70 and HSP70 in neural and neural tissues of the piglet. Brain Res. Dev. Brain Res 2001; 128: 91-99.

8. Beere H.M. “The stress of dying”: the role of heat shock proteins in the regulation of apoptosis. J. Cell Science 2004; 117: 2641-2651.

9. Plumier J.C., Krueger A.M., Currie R.W., Kontoyiannis D. Transgenic mice expressing the human inducible Hsp70 have hippocampal neurons resistant to ischemic injury. Cell Stress Chaperones 1997; 2: 162-67.

10. Chekman I.S., Gubskii Yu.I., Belenichev I.F. Preclinical study of the specific activity of potential neuroprotective drugs. Kiev “CF Ministry of Health of Ukraine”, 2010, 1 p.

11. Stefanov O.V. Preclinical studies of drugs. Kyiv: “Avitsena”, 2002. 27 p.

12. Lapach S.N., Tschubenko A.V., Babich P.N. Statistical methods biomedical studies using EXCEL. K., “Moriion”, 2002. 640 p.

13. Pavlov S.V., Zueva D.S. Thiotriazole neuroprotection in a 30-day alcoholism rats. Aktualni pytannya farmatsevtichnoi nauky ta praktyky 2008; 11(2): 142-149.

14. Suzuki K., Sawa Y., Kaneda Y., Ichikawa H., Shirakura R., Matsuda H. Overexpressed heat shock protein 70 attenuates hypoxic injury in coronary endothelial cells. J. Mol. Cell Cardiol. 1998; 30: 1129-1136.

Надійшла 11.04.2013

УДК 616.853-08:615.213:616-092.9

О. О. Прищеп

ЗМІНИ ПЛАВАЛЬНОЇ ПОВЕДІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ДОВГОТРИВАЛОГО ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОВОГО КІНДЛІНГУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.853-08:615.213:616-092.9

Е. А. Прищеп

ИЗМЕНЕНИЯ ПОВЕДЕНИЯ КРЫС ВО ВРЕМЯ ПЛАВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОГО ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОВОГО КИНДЛИНГА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Приводятся данные экспериментальных исследований, посвященных изучению особенностей формирования двигательных программ хвостатыми ядрами крыс в условиях длительного пентилентетразолового (ПТЗ) киндлинга. Автор изучала плавательное поведение (ПП) крыс, детерминируемое хвостатыми ядрами, а также способность животных к переключению на



активно-адаптивне поведіння в інтеріктальному періоді. Отримані результати показують, що при розвитку довготривалого ПТЗ кіндлінга у крыс суттєво зростає кількість пасивно-адаптивних актів ПП, а також погіршується здатність до переключення на активно-адаптивне поведіння. По всій видимості, порушення ПП в модельних умовах обумовлено активацією хвостатого ядра та участю кори мозку. Автор зазначає, що вивчення порушень поведінки тварин в інтеріктальному періоді необхідно для розуміння патофізіологічних механізмів хронічного судорожного синдрому.

Ключові слова: кіндлінг, пентилентетразол, поведіння при плаванні, інтеріктальний період, хвостате ядро.

UDC 616.853-08:615.213:616-092.9

O. O. Prishchepa

SWIMMING BEHAVIOUR CHANGES UNDER CONDITIONS OF PROLONGED PENTYLENE-TETRAZOL-INDUCED KINDLING

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. Kindling was shown to induce behavioural changes additionally to seizure manifestations. Prolonged kindling (epileptogens' 90–120 injections) characterized both expressive seizure syndrome formation and animals' motor activity and emotional behaviour depression.

The aim of the work — the investigation of the motor commands formation peculiarities by nucleus caudatus (NC) by means of swimming behaviour testing in condition of prolonged pentylene-tetrazol (PTZ) kindling. The idea of the work is due to NC involvement into PTZ-induced chronic seizure syndrome formation.

Methods. Rats were kindled according to the known method with less than 120 PTZ administrations. Animals were randomized into 3 groups — (i) with PTZ daily i.p. administration, (ii) PTZ injection with 24 hrs interbal and (iii) control group with saline i.p. injection. The author investigated the passive elements of the swimming behaviour determined by NC as well as kindled rats' ability to transfer to the active-adaptive behaviour during the interictal period.

Results. The data showed swimming behaviour passive types significant increase as well as rats' ability to transfer to the active-adaptive behaviour worsening throughout the prolonged PTZ kindling. Swimming behaviour changes are likelihood due to NC activation and brain cortex participation.

Conclusion. Interictal behaviour changes are important for the chronic seizure syndrome pathophysiological mechanisms investigation. They are considered as the protective reactions managed due to the antiepileptic system activity maintenance.

Key words: kindling, pentylene-tetrazol, swimming behaviour, interictal period, striatum.

Вступ

Розвиток довготривалого (після 90–120 введень конвульсанту) пентилентетразолового (ПТЗ) кіндлінгу з формуванням генералізованих клоніко-тонічних судом з подальшою тонічною екстензією задніх кінцівок супроводжується збільшенням тривалості судомного нападу і скороченням латентного періоду судомних реакцій [1; 2]. В умовах цієї моделі хронічного судомного синдрому відзначається значне зниження показників рухової активності, зменшення вираженості емоційної поведінки з розвитком депресивного стану [1]. Відомо, що перебіг хронічного судомного синдрому, крім іктальних проявів, характеризується змінами поведінки тварин протягом інтеріктального і постіктального періодів [1; 2]. Показано залучення хвостатого ядра до опосередкування проявів хронічного судомного синдрому, індукованого ПТЗ [3], що підштовхнуло

нас до вивчення особливостей плавальної поведінки (ПП) щурів, зважаючи на те, що вираженість цієї поведінки детермінується саме стріатумом [4].

Мета роботи — дослідження ПП щурів із довготривалим ПТЗ кіндлінгом.

Матеріали та методи дослідження

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту. Щурів утримували у стаціонарних умовах з природною 12-годинною зміною світла та температури, вологістю 60 % і температурою (22±1) °С. Роботу з лабораторними тваринами проводили з дотриманням основних нормативних й етичних вимог щодо проведення лабораторних та інших дослідів за участі експериментальних тварин.

Кіндлінг відтворювали за загальноприйнятою методикою [1] із внутрішньоочеревинним введенням ПТЗ (30–35 мг/кг). Здійснювали не більше 120 вве-

день конвульсанту. Тваринам 1-ї групи (n=10) ПТЗ вводили щодня, щурам 2-ї групи (n=9) — через добу. Тваринам контрольної групи (n=10) за аналогічних умов вводили фізіологічний розчин.

За 24 год після введення ПТЗ (в інтеріктальному періоді у дослідних групах) або фізіологічного розчину (у групі контролю) у щурів оцінювали ПП за методикою, детально описаною в роботі [5]. Зокрема, спостерігали за характером ПП тварин протягом 6 хв після розміщення їх у басейні з водою. Визначали такі види пасивно-адаптивної ПП щурів: кількість пасивно-адаптивних плавальних (ПАП) актів, показник варіабельності (ПВ) — відношення кількості тварин (у відсотках), у яких спостерігалось 3 і більше поведінкових актів, до кількості тварин у групі, а також показник максимальної варіабельності (ПМВ) — процентне відношення кількості тварин, у яких реєструвалися всі 6 ПАП, до загальної кількості тварин у



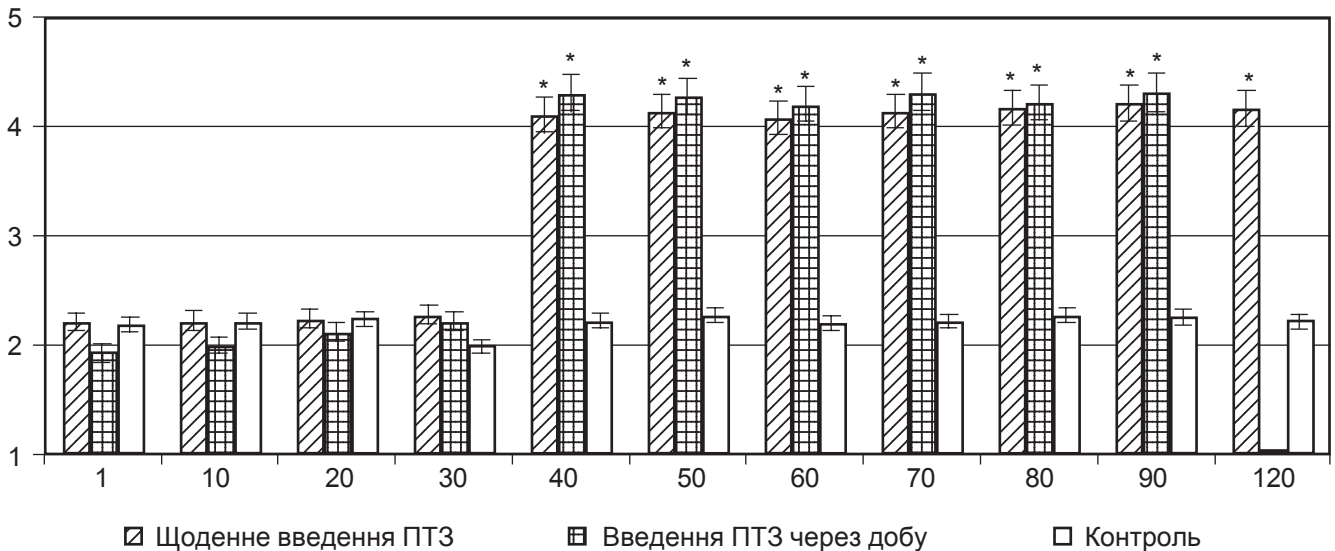


Рис. 1. Кількість пасивно-адаптивних плавальних актів у щурів за умов відтворення довготривалого пентиленететразолового кіндлінгу. За віссю абсцис: 1–120 — доба введення ПТЗ; за віссю ординат — кількість пасивно-адаптивних плавальних актів (абсолютні показники); $P < 0,01$ — достовірні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у щурів контрольної групи (статистичний критерій ANOVA + Ньюмана — Кулза)

групі. Після закінчення дослідження вивчали здатність тварин до переведення на активно-адаптивну поведінку [5].

Отримані дані обробляли за допомогою програми статистичного аналізу "Statgraph" із застосуванням параметричних і непараметричних методів.

Результати дослідження та їх обговорення

При розміщенні у басейні з водою щурів контрольної групи виявили, що у 4 із них було по одному ПАП (плавання вздовж стінки, або «тупцювання» води у центрі басейну, або «тупцювання» води, тримаю-

чись стінки басейну). Кількість ПАП у решти щурів була понад 3. Середня кількість пасивно-адаптивних актів у щурів контрольної групи дорівнювала $2,17 \pm 0,28$ (рис. 1), а ПВ становив 60 % (рис. 2).

Протягом перших 30 діб дослідження щури обох дослідних груп демонстрували приблизно од-

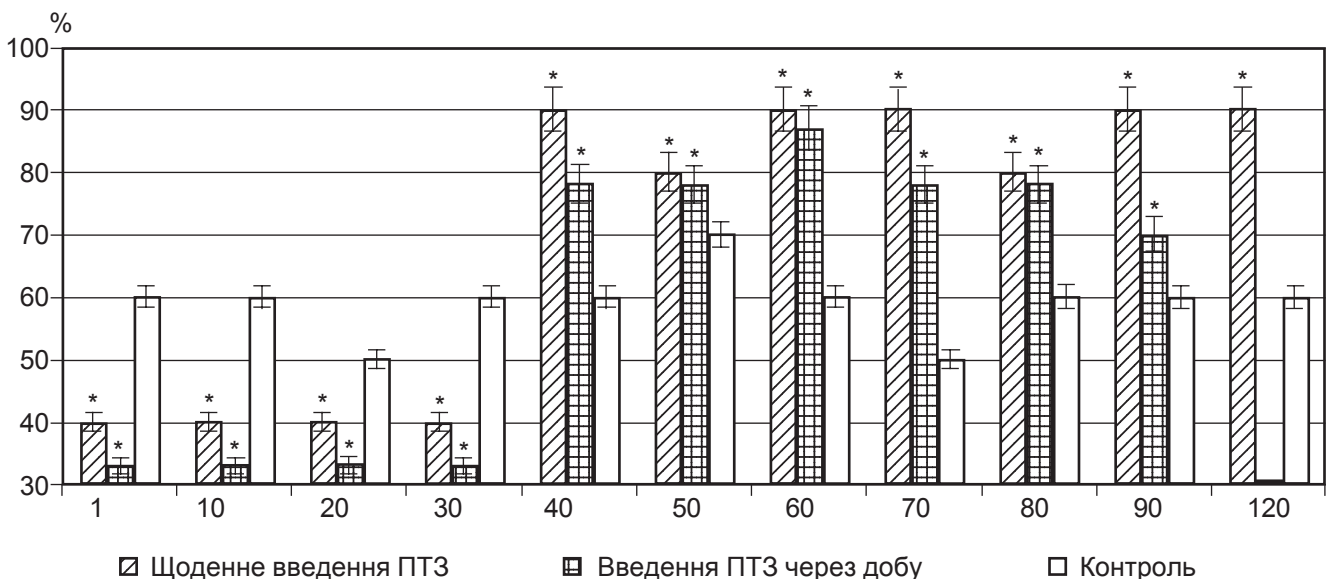


Рис. 2. Динаміка показника варіабельності плавальної поведінки щурів протягом довготривалого пентиленететразолового кіндлінгу. За віссю абсцис: 1–120 — доба введення ПТЗ; за віссю ординат — показник варіабельності (%); * — $P < 0,05$ — достовірні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у щурів контрольної групи (статистичний критерій Крушкала — Валліса)



накову за вираженістю ПП, що проявлялося у 6–7 щурів одним видом ПАП, а у решти 2–3 щурів кількість ПАП дорівнювала 4. Середня кількість ПАП у щурів 1-ї та 2-ї груп дорівнювала $2,20 \pm 0,21$ та $1,90 \pm 0,18$ відповідно (див. рис. 1), що не відрізнялося суттєво від даних у контрольних спостереженнях ($P > 0,05$). У щурів обох груп ПВ становив 40 та 33 % відповідно, що було суттєво менше за аналогічні показники при контрольних спостереженнях ($P < 0,05$; див. рис. 2).

Після 40-го введення ПТЗ лише в 1 щура 1-ї групи реєструвалося 2 ПАП, у решти тварин цієї групи кількість ПАП була понад 3. У 2 щурів 2-ї групи реєструвалося по 2 ПАП, а в решти кількість ПАП також перевищувала 3. Середня кількість ПАП у тварин обох груп дорівнювала $4,10 \pm 0,39$ та $4,30 \pm 0,44$ (див. рис. 1) і суттєво перевищувала відповідні значення у контрольній групі щурів ($P < 0,01$). За таких умов ПВ і ПМВ також істотно ($P < 0,05$) перевищували відповідні показники у контрольних спостереженнях (див. рис. 2). Протягом подальших досліджень (до 120-го введення ПТЗ) показни-

ки ПП у щурів обох груп були порівнюваними та суттєво відрізнялися від зареєстрованих у контролі (див. рис. 1, 2).

Після завершення плавання щурам контрольної групи опускали в басейн мотузку, при цьому 3 тварини підіймалися по ній після візуального контакту, решта — після торкання до мотузки кінчиком морди (рис. 3). У перші 19 діб досліджувані показники не розрізнялися суттєво в усіх групах тварин ($P > 0,05$). Проте після 20-го введення ПТЗ 2 щури 1-ї групи вибиралися з басейну після контакту з мотузкою мордою і передніми лапами, 7 — після контакту з мотузкою мордою, передніми і задніми лапами, а 1 щур взагалі не намагався вийти з басейну. Ступінь контакту з мотузкою (СКМ), потрібний для виходу з басейну, у щурів цієї групи дорівнював $2,80 \pm 0,22$, у щурів 2-ї групи — $2,90 \pm 0,19$ (див. рис. 3), обидва показники були суттєво більшими за відповідні показники у щурів контрольної групи ($P < 0,01$). Протягом подальших досліджень (до 120-го введення ПТЗ) показники СКМ у щурів обох груп були порівнюваними

та суттєво відрізнялися від контрольних (див. рис. 3).

Отже, отримані результати свідчать про виражені зміни ПП у щурів при відтворенні довготривалого ПТЗ кіндлінгу, які характеризуються зростанням кількості ПАП, починаючи з 30-го введення конвульсанту, та затруднення здатності мозку тварин до переведення на активно-адаптивну ПП, починаючи з 20-ї доби дослідження. Наші дані стосовно особливостей формування програмованої нерухомої поведінки, детермінованої нечутливими стимулами, а також здатності мозку тварин до переведення на активно-адаптивну ПП не розрізнялися з такими у щурів із пікротоксиновим кіндлінгом, індукованим 20–24 введеннями конвульсанту [5]. Дані, отримані нами, висвітлюють лише погіршення виходу щурів з басейну в більшому ступені, ніж у роботі [5], що свідчить про нездатність щурів із довготривалим кіндлінгом переключатися на поведінку, зумовлену зовнішніми стимулами. Проводячи певні аналогії, можна вважати, що, ймовірно, медіаторні системи стріатума різною мірою визначають кожний

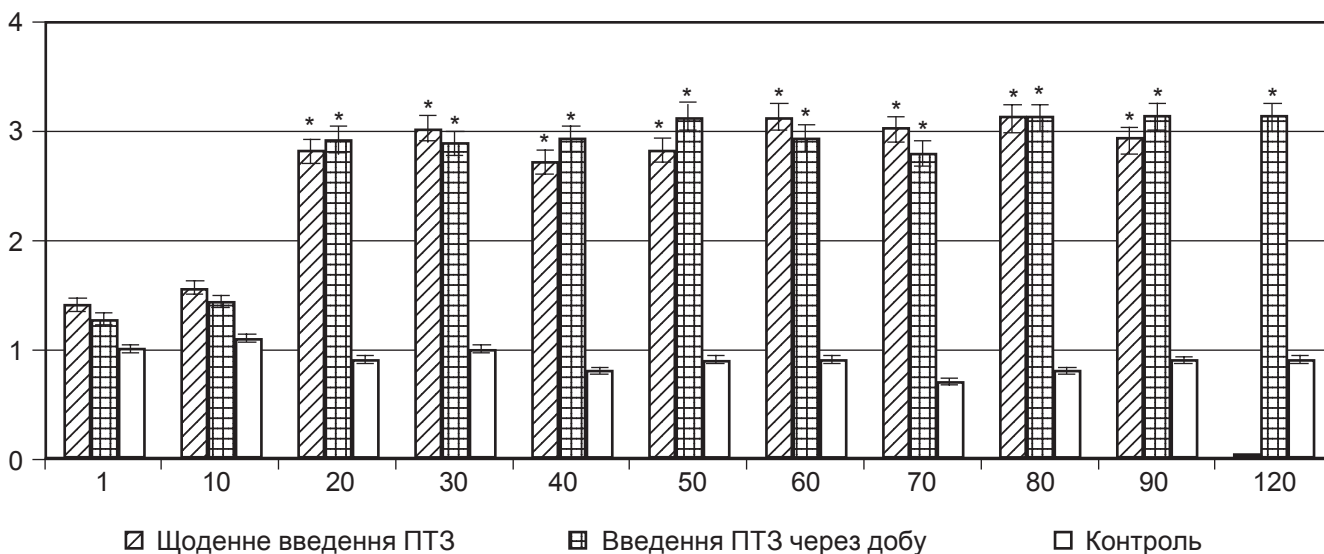


Рис. 3. Вихід з басейну щурів за умов відтворення довготривалого пентилентетразолового кіндлінгу. За віссю абсцис: 1–120 — доба введення ПТЗ; за віссю ординат — ступінь контакту з мотузкою при уникненні з басейну після закінчення плавання (абсолютні дані); * — $P < 0,01$ — достовірні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у щурів контрольної групи (статистичний критерій ANOVA + Ньюмана — Кулза)

із досліджуваних видів ПП, а за умов довготривалого ПТЗ кіндлінгу також відбувається комплексна зміна активності цих систем. Проте для остаточного висновку стосовно ролі медіаторних систем стріатума в детермінації кіндлінг-спричиненої зміни ПП слід провести додаткові дослідження.

Наші дані висвітлюють також провідне значення гіперактивності хвостатого ядра у формуванні інтеріктальних порушень у поведінці щурів за умов довготривалого ПТЗ кіндлінгу. Відомо, що хвостате ядро, будучи релейним утворенням мозку, виконує найважливіші інтегративні функції, отримує низхідну інформацію від кори великих півкуль і численних підкіркових структур мозку. Одержання цієї інформації, її обробка, а також зворотна аферентація до кори великих півкуль відбуваються за участі дофамінергічних нейронів компактної частини чорної речовини, блідою кулею і через неї — ретикулярною частиною чорної речовини. Подібна організація інтегративної функції стріатума є вирішальною щодо зміни функціональної активності кортикального моторного апарату [6].

Зважаючи на це, зміни функціональної активності хвостатого ядра можуть опосередковувати порушення поведінки [7]. Слід зазначити, що модуляція стріатумом рухових команд є унікальною, адже опосередковується ступенем залучення коркових сенсорних і моторних стимулів до реалізації рухових та нерухових програм. Послідовність виконання рухових програм (наприклад, «що робити» і «як робити») визначається префронтальною корою [8]. Вочевидь, для визначення патофізіологічних механізмів довготривалого ПТЗ кіндлінгу ми маємо детальніше визначитися з роллю рухових зон ділянок кори мозку в опосередкуванні цієї моделі хронічного судомного синдрому.

Висновки

1. За умов довготривалого (90–120 введень) ПТЗ кіндлінгу у щурів суттєво змінюється поведінка протягом плавання, що підтверджується дисбалансом пасивно-адаптивних й активно-адаптивних плавальних актів порівняно з показниками в інтактних щурів.

2. Збільшення кількості пасивно-адаптивних актів ПП у щурів при довготривалому ПТЗ кіндлінгу реєструється, починаючи з 30-го введення конвульсанту, а погіршення переведення на активно-адаптивну поведінку за модельних умов — починаючи з 20-го.

ЛІТЕРАТУРА

1. Прищепа Е. А. Изменения двигательной, исследовательской активности и эмоционального поведения животных в условиях долговременного химического киндлинга / Е. А. Прищепа // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. — 2012. — № 2. — С. 30–38.

2. Пат. 32868 А Україна, МПК (2001) 6 А 61В 5/06, А 61В 17/24 Спосіб моделювання хронічної епілептичної активності в експерименті / О. А. Шандра, О. О. Прищепа, Р. С. Вастьянов; заявник та патентовласник Одес. держ. мед. ун-т. — № 98063260; заявл. 09.07.2012; опубл. 10.12.2012, Бюл. № 23. — 2 с.

3. Effect of kindled seizures on rat behavior in water Morris maze test and amino acid concentrations in brain structures / J. Szyndler, A. Piechal, K. Blecharz-Klin [et al.] // Pharmacol. Reports. — 2006. — Vol. 58. — P. 75–82.

4. Vrijmoed-de Vries M. C. Programming motor and non-motor behaviour: Role of striatum in animals / M. C. Vrijmoed-de Vries. — Amsterdam: Krips Repro Meppel, 1985. — 262 p.

5. Шандра А. А. Формирование двигательных программ при фармакологическом киндлинге / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. М. Мазарати // Физиологический журнал СССР. — 1990. — Т. 76, № 10. — С. 1384–1392.

6. Basal ganglia and switching motor programs / A. R. Cools, R. Jaspers, M. Schwartz [et al.] // Basal ganglia: structure and function / J. S. McKenzie, R. E. Kemm, L. N. Wilkock (Eds.). — N. Y.: Plenum Press, 1984. — P. 513–544.

7. Шандра А. А. Киндлинг как модель формирования нарушенной по-

ведения / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. М. Мазарати // Успехи физиологических наук. — 1990. — Т. 21, № 4. — С. 50–67.

8. Kornhuber H. H. Attention, readiness for action and the stages of voluntary decision — some electrophysiological correlates in man / H. H. Kornhuber // Exp. Brain Res. — 1984. — Vol. 9, Suppl. — P. 420–429.

REFERENCES

1. Prishchepa Ye.A. Motor, explorative and emotional behavior changes in animals with prolonged chemical kindling. *Visnyk psykhiatrii ta psykho-farmakoterapii* 2012; 2: 30-38.

2. Shandra O.A., Prishchepa O.O., Vastyanov R.S. The method of chronic epileptic activity modeling in experimental conditions. Patent 32868 MPK (2001) 6 A 61V 5/06, A 61B 17/24 Ukraina, 2012, N 98063260; zayavl. 09.07.2012; opubl. 10.12.2012, Bul. N 23, 2 p.

3. Szyndler J., Piechal A., Blecharz-Klin K. et al. Effect of kindled seizures on rat behavior in water Morris maze test and amino acid concentrations in brain structures. *Pharmacol. Reports* 2006; 58: 75-82.

4. Vrijmoed-de Vries M.C. Programming motor and non-motor behaviour: Role of striatum in animals. Amsterdam, Krips Repro Meppel, 1985, 262 p.

5. Shandra A.A., Godlevsky L.S., Mazarati A.M. Motor programmes formation under conditions of pharmacological kindling. *Fiziol. Zhurnal SSSR* 1990; 76 (10): 1384-1392.

6. Cools A.R., Jaspers R., Schwartz M. [et al.] Basal ganglia and switching motor programs // Basal ganglia: structure and function. J.S.McKenzie, R.E. Kemm, L.N.Wilkock (Eds.). New York. Plenum Press, 1984, p. 513-544.

7. Shandra A.A., Godlevsky L.S., Mazarati A.M. Kindling as a model for behaviour disturbances investigation. *Uspekhi Fiziologicheskikh nauk* 1990; 21 (4): 50-67.

8. Kornhuber H.H. Attention, readiness for action and the stages of voluntary decision — some electrophysiological correlates in man. *Exp. Brain Res.* 1984; 9 (Suppl.): 420-429.

Надійшла 22.05.2013

